

⑤

Int. Cl. 3:

C 07 C 119/08

C 07 C 121/84

C 07 C 149/14

C 07 D 213/79

C 07 D 233/90

C 07 D 263/34

C 07 D 277/32

⑱

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES



PATENTAMT

DE 29 19 891 A 1

⑪

Offenlegungsschrift

29 19 891

⑳

Aktenzeichen:

P 29 19 891.2

㉑

Anmeldetag:

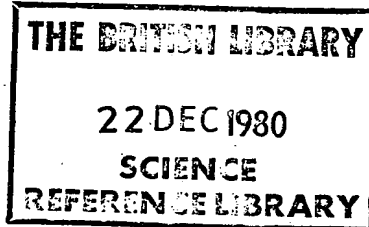
17. 5. 79

㉒

Offenlegungstag:

4. 12. 80

㉓



㉔

Unionspriorität:

㉕ ㉖ ㉗

㉘

Bezeichnung:

Substituierte 4-Amino-2-aza-1,3-butadiene, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung zur Herstellung von heterocyclischen Verbindungen

㉙

Anmelder:

Bayer AG, 5090 Leverkusen

㉚

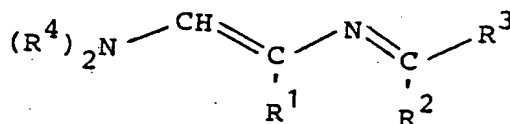
Erfinder:

Gompper, Rudolf, Prof. Dr., 8000 München;
Heinemann, Ulrich, Dipl.-Chem., 8034 Germering

DE 29 19 891 A 1

Patentansprüche

- 1) Substituierte 4-Amino-2-aza-1,3-butadiene der allgemeinen Formel



5 in der

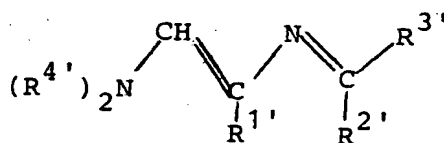
R^1 COO-Alkyl oder Cyano steht,

R^2 für Wasserstoff, Alkyl, Aralkyl, Aryl, Alkoxy, Aralkoxy, Aryloxy, Alkylthio, Aralkylthio, Arylthio oder Dialkylamino steht,

10 R^3 für Alkoxy, Aralkoxy, Aryloxy, Alkylthio, Aralkylthio, Arylthio, Dialkylamino oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl steht und

R^4 Alkyl oder Aralkyl bedeutet.

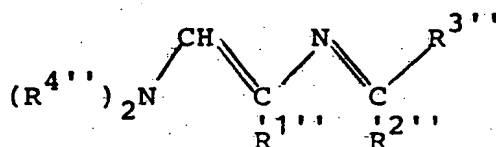
- 2) Substituierte 4-Amino-2-aza-1,3-butadiene der Formel



in der

- $R^{1'}$ für COOCH_3 , COOC_2H_5 oder Cyano steht,
 $R^{2'}$ für Wasserstoff, Alkyl, Benzyl, Phenyl, Alkoxy,
 Benzyloxy, Phenylloxy, Alkylthio, Benzylthio,
 Phenylthio oder Dialkylamino steht,
 5 $R^{3'}$ für Alkoxy, Alkylthio, Dialkylamino oder gegebenen-
 falls substituiertes Phenyl steht und
 $R^{4'}$ Methyl bedeutet.

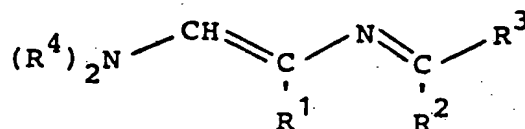
3) Substituierte 4-Amino-2-aza-1,3-butadiene der Formel



10 in der

- $R^{1''}$ für COOCH_3 , COOC_2H_5 oder Cyano steht,
 $R^{2''}$ für Wasserstoff, Alkyloxy, Alkylthio oder
 Dialkylamino steht,
 $R^{3''}$ für Alkoxy, Alkylthio, Dialkylamino oder gegebenen-
 15 falls substituiertes Phenyl steht und
 $R^{4''}$ Methyl bedeutet.

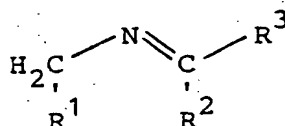
4) Verfahren zur Herstellung von substituierten 4-Amino-
 2-aza-1,3-butadienen der Formel



in welcher

- R^1 COO-Alkyl oder Cyano steht,
 R^2 für Wasserstoff, Alkyl, Aralkyl, Aryl, Alkoxy,
 5 Aralkoxy, Aryloxy, Alkylthio, Aralkylthio, Aryl-
 thio oder Dialkylamino steht,
 R^3 für Alkoxy, Aralkoxy, Aryloxy, Alkylthio, Aralkyl-
 thio, Arylthio, Dialkylamino oder gegebenenfalls
 substituiertes Phenyl steht und
 R^4 Alkyl oder Aralkyl bedeutet,

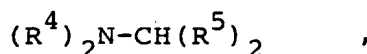
10 das dadurch gekennzeichnet ist, daß man ein Azomethin
 der Formel



in der

R^1 bis R^3 die oben angegebene Bedeutung haben,

15 mit einem Dialkylformamiddialkylacetal der Formel



in der

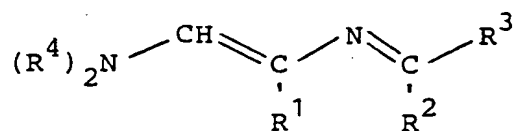
R^4 die obengenannte Bedeutung hat und

R^5 Alkoxy bedeutet,

20 gegebenenfalls in Gegenwart eines inerten Lösungsmittels bei erhöhter Temperatur umgesetzt.

5) Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß man das Azomethin und das Dialkylformamiddialkylacetal in äquimolaren Mengen miteinander umsetzt.

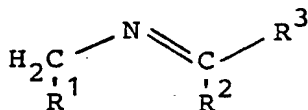
6) Verfahren zur Herstellung von substituierten 4-Amino-2-aza-1,3-butadienen der Formel



in der

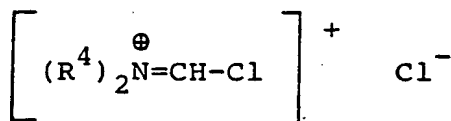
- 5 R^1 für COO-Alkyl oder Cyano steht,
 R^2 für Wasserstoff, Alkyl, Aralkyl, Aryl, Alkoxy, Aralkoxy, Aryloxy, Alkylthio, Aralkylthio, Arylthio oder Dialkylamino steht,
 R^3 für Alkoxy, Aralkoxy, Aryloxy, Alkylthio, Aralkylthio, Arylthio, Dialkylamino oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl steht und
 10 R^4 Alkyl oder Aralkyl bedeutet,

das dadurch gekennzeichnet ist, daß man ein Azomethin der Formel



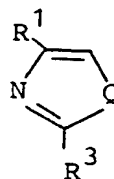
in der

R^1 bis R^3 die oben angegebene Bedeutung haben,
 mit einem Dialkylformamidchlorid der Formel



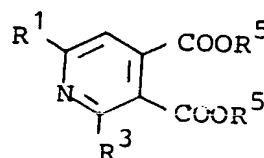
in der
R⁴ die oben angegebene Bedeutung hat,
in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer or-
ganischen Base in einem Temperaturbereich von etwa
-80 bis etwa +50°C umgesetzt und das Umsetzungsprodukt
anschließend mit wäßrigem Alkali behandelt.

- 7) Verwendung der substituierten 4-Amino-2-aza-1,3-buta-
diene nach Anspruch 1 zur Herstellung von 5-Ring-
Heterocyclen der Formel



in der
R¹ für COO-Alkyl oder Cyano steht,
R³ Alkoxy, Aralkoxy, Aryloxy, Alkylthio, Aralkylthio,
Arylthio, Dialkylamino oder gegebenenfalls substi-
tuiertes Aryl bedeutet und
Q für Sauerstoff, Schwefel oder substituierten
Stickstoff steht.

- 8) Verwendung der substituierten 4-Amino-2-aza-1,3-buta-
diene nach Anspruch 1 zur Herstellung von 6-Ring-
Heterocyclen der Formel



in der
R¹ für COO-Alkyl oder Cyano steht,
R³ Alkoxy, Aralkoxy, Aryloxy, Alkylthio, Aralkylthio,
Arylthio, Dialkylamino oder gegebenenfalls sub-
stituiertes Aryl bedeutet und
R⁵ Alkyl bedeutet.

Le A 19 575

030049/0059

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT
Zentralbereich
Patente, Marken und Lizenzen

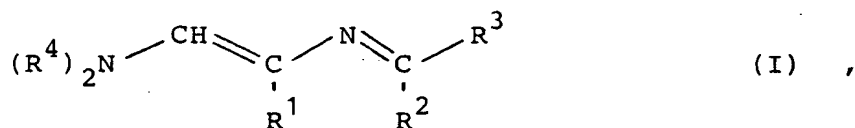
5090 Leverkusen, Bayerwerk
Ha/bc

16. Mai 1979

Substituierte 4-Amino-2-aza-1,3-butadiene, Verfahren
zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung zur Herstellung
von heterocyclischen Verbindungen

Die vorliegende Erfindung betrifft neue substituierte
4-Amino-2-aza-1,3-butadiene, zwei Verfahren zu ihrer
Herstellung sowie ihre Verwendung als Zwischenprodukte
zur Herstellung von heterocyclischen Verbindungen.

- 5 Es wurden die neuen substituierten 4-Amino-2-aza-1,3-
butadiene der Formel



in der

- 10 R^1 für COO-Alkyl oder Cyano steht,
 R^2 für Wasserstoff, Alkyl, Aralkyl, Aryl, Alkoxy,

Le A 19 575

030049/0059

Aralkoxy, Aryloxy, Alkylthio, Aralkylthio, Arylthio oder Dialkylamino steht,

R^3 für Alkoxy, Aralkoxy, Aryloxy, Alkylthio, Aralkylthio, Arylthio, Dialkylamino oder gegebenenfalls substituiertes Aryl steht und

5 R^4 Alkyl oder Aralkyl bedeutet, gefunden.

Als Alkyl seien beispielsweise niedere Kohlenwasserstoffreste genannt, wie Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl. Bevorzugtes Alkyl ist Methyl und Ethyl.

10 Als Aralkyl seien beispielsweise Kohlenwasserstoffreste mit 1 bis 2 Kohlenstoffatomen im aliphatischen Teil und 6 bis 14 Kohlenstoffatomen im aromatischen Teil genannt, wie Benzyl, 1-Phenyl-ethyl, 2-Phenyl-ethyl, Naphthyl-methyl, Naphthyl-ethyl, Anthryl-methyl oder Anthryl-ethyl.
15 Bevorzugtes Aralkyl ist Benzyl.

Als Aryl seien beispielsweise aromatische Kohlenwasserstoffreste genannt, wie Phenyl, Naphthyl, Anthryl. Bevorzugtes Aryl ist Phenyl.

20 Als Alkoxy seien beispielsweise die Reste niederer aliphatischer Alkohole genannt, wie Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy oder Isobutoxy. Bevorzugtes Alkoxy ist Methoxy oder Ethoxy.

25 Als Aralkoxy seien Reste von Alkoholen mit 1 bis 2 Kohlenstoffatomen im aliphatischen Teil und 6 bis 14 Kohlenstoffen im aromatischen Teil genannt, wie Benzyloxy,

Phenyl-ethoxy, Naphthyl-methoxy, Naphthyl-ethoxy, Anthryl-methoxy oder Anthryl-ethoxy. Bevorzugtes Aralkoxy ist Benzyloxy.

5 Als Aryloxy seien beispielsweise Reste von Phenolen mit 6 bis 14 Kohlenstoffatomen genannt, wie Phenylloxy, Naphthylloxy, Anthryloxy. Bevorzugtes Aryloxy ist Phenylloxy.

10 Als Alkylthio seien beispielsweise Reste niederer Merkap-tane mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen genannt, wie Methylthio, Ethylthio, Propylthio, Isopropylthio, Butylthio oder Isobutylthio. Bevorzugtes Alkylthio ist Methylthio.

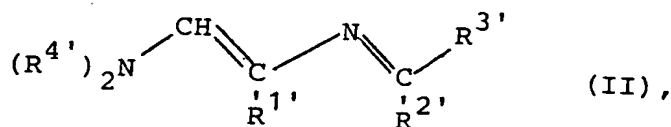
15 Als Aralkylthio seien beispielsweise Reste aromatischer Thiole mit 1 bis 2 Kohlenstoffatomen im aliphatischen Teil und 6 bis 14 Kohlenstoffatomen im aromatischen Teil genannt, wie Benzylthio, Phenyl-ethylthio, Naphthyl-methylthio, Naphthyl-ethylthio, Anthryl-methylthio oder Anthryl-ethylthio. Bevorzugtes Aralkylthio ist Benzylthio.

20 Als Arylthio seien beispielsweise Reste von Thiophenolen genannt wie Phenylthio, Naphthylthio oder Anthrylthio. Bevorzugtes Arylthio ist Phenylthio.

25 Die genannten aromatischen Reste können ihrerseits durch Halogen, beispielsweise Fluor, Chlor oder Brom, bevorzugt durch Chlor, Alkyl, Halogenalkyl, Alkoxy, Alkylthio, Di-alkylamino, Cyano oder Nitro substituiert sein. Als Halogenalkyl seien beispielsweise teilweise oder vollständig durch gleiches oder verschiedenes Halogen substituierte

5 Reste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen genannt, wie Trifluor-
methyl, Trichlormethyl, Tribrommethyl, Difluorchlormethyl,
Fluordichlormethyl, Pentafluorethyl, Pentachlorethyl,
Pentabromethyl, 2,2,2-Trichlorethyl, halogeniertes Pro-
pyl oder Isopropyl oder halogeniertes Butyl oder Iso-
butyl.

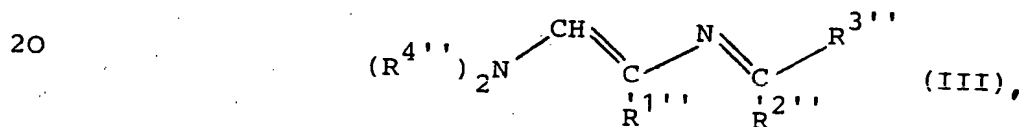
Im Rahmen der Formel (I) bevorzugte Verbindungen sind
solche der Formel (II)



10 in der

$R^{1'}$ für $COOCH_3$, $COOC_2H_5$ oder Cyano steht,
 $R^{2'}$ für Wasserstoff, Alkyl, Benzyl, Phenyl, Alkoxy,
Benzyloxy, Phenyloxy, Alkylthio, Benzylthio, Phenyl-
thio oder Dialkylamino steht,
15 $R^{3'}$ für Alkoxy, Alkylthio, Dialkylamino oder gegebenen-
falls substituiertes Phenyl steht und
 $R^{4'}$ Methyl bedeutet.

Besonders bevorzugte Verbindungen der Formel (I) sind
solche, bei denen der Formel (III)

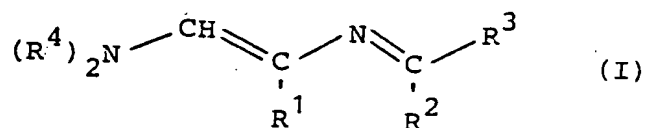


in der

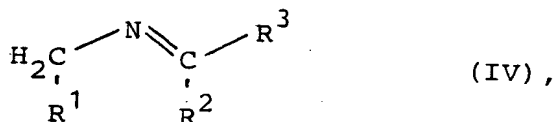
R^1 für COOCH_3 , COOC_2H_5 oder Cyano steht,
 R^2 für Wasserstoff, Alkoxy, Alkylthio oder Dialkylamino
steht,
 R^3 für Alkoxy, Alkylthio, Dialkylamino oder gegebenen-
falls substituiertes Phenyl steht und
 R^4 Methyl bedeutet.

Als Beispiele für Verbindungen der Formel (I) seien
genannt: 4-Dimethylamino-1-phenyl-2-aza-1,3-butadien-
3-carbonsäuremethylester, 4-Dimethylamino-1-(4-chlor-
phenyl)-2-aza-1,3-butadien-3-carbonsäuremethylester,
4-Dimethylamino-1-(4-tolyl)-2-aza-1,3-butadien-3-carbon-
säuremethylester, 4-Dimethylamino-1-(4-dimethylaminophe-
nyl)-2-aza-1,3-butadien-3-carbonsäuremethylester, 4-Di-
methylamino-1-phenyl-2-aza-1,3-butadien-3-carbonitril,
4-Dimethylamino-1,1-bis-(methylthio)-2-aza-1,3-butadien-
3-carbonsäuremethylester, 1,4-Bis-(dimethylamino)-2-
aza-1,3-butadien-3-carbonsäuremethylester, 4-Dibutyl-
amino-1-(3-nitrophenyl)-2-aza-1,3-butadien-3-carbonsäure-
ethylester, 4-Dimethylamino-1-(3-trifluormethylphenyl)-
2-aza-1,3-butadien-3-carbonsäureisopropylester, 4-Diben-
zylamino-1-ethyl-1-(4-methoxyphenyl)-2-aza-1,3-butadien-
3-carbonsäuremethylester, 4-Diethylamino-1,1-bis-methoxy-
2-aza-1,3-butadien-3-carbonitril, 4-Diethylamino-1,1-
bis-phenyloxy-2-aza-1,3-butadien-3-carbonitril, 4-Di-
methylamino-1-butyl-1-ethylthio-2-aza-1,3-butadien-3-
carbonsäuremethylester, 4-Dimethylamino-1-benzyl-1-
ethoxy-2-aza-1,3-butadien-3-carbonsäureethylester.

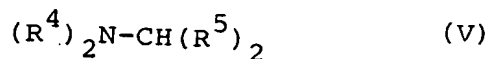
Es wurde weiterhin ein Verfahren zur Herstellung von
substituierten 4-Amino-2-aza-1,3-butadienen der Formel



- in der
- 5 R^1 für COO-Alkyl oder Cyano steht,
 R^2 für Wasserstoff, Alkyl, Aralkyl, Aryl, Alkoxy, Aralkoxy, Aryloxy, Alkylthio, Aralkylthio, Arylthio oder Dialkylamino steht,
 R^3 für Alkoxy, Aralkoxy, Aryloxy, Alkylthio, Aralkylthio, Arylthio, Dialkylamino oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl steht und
10 R^4 Alkyl oder Aralkyl bedeutet,
gefunden, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man ein Azomethin der Formel



- in der
- 15 R^1 bis R^3 die genannte Bedeutung haben,
mit einem Dialkylformamid-dialkylacetal der Formel

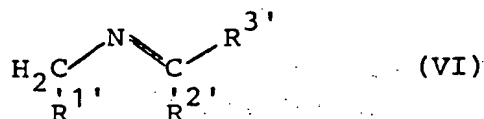


- in der
- 20 R^4 die obengenannte Bedeutung hat und
 R^5 Alkoxy bedeutet,
gegebenenfalls in Gegenwart eines inerten Lösungsmittels bei erhöhter Temperatur umgesetzt.

Le A 19 575

030049/0059

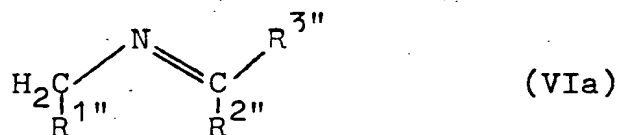
Als Verbindungen der Formel (IV) werden im erfindungs-
gemäßen Verfahren bevorzugt solche der Formel (VI)



eingesetzt, in der

- 5 $\text{R}^{1'}$ für COOCH_3 , COOC_2H_5 oder Cyano steht,
 $\text{R}^{2'}$ Wasserstoff, Alkyl, Benzyl, Phenyl, Alkoxy, Benzyl-
oxy, Phenyloxy, Alkylthio, Benzylthio, Phenylthio,
oder Dialkylamino steht und
 $\text{R}^{3'}$ Alkoxy, Alkylthio, Dialkylamino oder gegebenenfalls
10 substituiertes Phenyl bedeutet.

Besonders bevorzugt werden Azomethine der Formel



eingesetzt, in denen

- 15 $\text{R}^{1''}$ für COOCH_3 , COOC_2H_5 oder Cyano steht,
 $\text{R}^{2''}$ Wasserstoff, Alkoxy, Alkylthio oder Dialkylamino
bedeutet und
 $\text{R}^{3''}$ Alkoxy, Alkylthio, Dialkylamino oder gegebenenfalls
substituiertes Phenyl bedeutet.

- 20 Azomethine der Formel (IV) sind bekannt (Chem.Ber. 32,
2212 (1899); Angew.Chem. 87, 449, 450 (1975); J.Org.Chem.
41, 3491 (1976); J.Org.Chem. 42, 2639 (1977) und können

beispielsweise durch Kondensation eines α -Aminosäure-esters mit Aldehyden oder deren Derivaten, wie einem Dialkylformamid-dialkylacetal, hergestellt werden.

- Als Verbindungen der Formel (IV) seien beispielsweise
- 5 genannt: 1-Phenyl-2-aza-1-propen-3-carbonsäuremethylester, 1-(4-Chlorphenyl)-2-aza-1-propen-3-carbonsäuremethylester, 1-(4-Tolyl)-2-aza-1-propen-3-carbonsäuremethylester, 1-(4-Dimethylaminophenyl)-2-aza-1-propen-3-carbonsäuremethylester, 1-Phenyl-2-aza-1-propen-3-carbonitril, 1,1-Bis-(methylthio)-2-aza-1-propen-3-carbonsäuremethylester, 1-Dimethylamino-2-aza-1-propen-3-carbonsäuremethylester, 1-(3-Nitrophenyl)-2-aza-1-propen-3-carbonsäurebutylester, 1-(3-Trifluormethylphenyl)-2-aza-1-propen-3-carbonsäureethylester, 1-(4-Methoxyphenyl)-2-aza-1-propen-3-carbonitril, 1-Benzyl-1-methylthio-2-aza-1-propen-3-carbonsäurepropylester, 1-Butyl-1-diethylamino-2-aza-1-propen-3-carbonsäureethylester, 1,1-Bis-(butyloxy)-2-aza-1-propen-3-carbonsäuremethylester.

- 20 Dialkylformamid-dialkylacetale sind durch Umsetzung von Dialkylamino-alkoxy-acetonitril mit einem Alkalialkoholat (Chem.Ber. 105, 1340, (1972)) herstellbar.

- Als Beispiele für Verbindungen der Formel (V) seien
- 25 genannt: Dimethylformamiddimethylacetal, Dimethylformamiddiethylacetal, Dimethylformamiddipropylacetal, Dimethylformamiddibutylacetal, Diethylformamiddiethylacetal, Dipropylformamiddiethylacetal, Dibutylformamiddiethylacetal, Diethylformamiddimethylacetal.

Bevorzugte Dialkylformamid-dialkylacetale im erfindungsgemäßen Verfahren sind Dimethylformamiddimethylacetal, Dimethylformamiddiethylacetal, Diethylformamiddimethylacetal und Diethylformamiddiethylacetal.

- 5 Das Mengenverhältnis des Azomethins (IV) zu dem Dialkylformamid-dialkylacetal (V) im erfindungsgemäßen Verfahren kann in weiten Grenzen schwanken und ist nicht erfindungswesentlich. Beispielsweise können die beiden Ausgangsstoffe (IV) und (V) im Molverhältnis von 3:1
10 bis 1:3 eingesetzt werden. Bevorzugt ist ein Molverhältnis von 1,5:1 bis 1:1,5, besonders bevorzugt das Molverhältnis 1:1.

- Das erfindungsgemäße Verfahren wird bei erhöhter Temperatur durchgeführt. Als solche sei beispielsweise eine Temperatur von etwa 50 bis etwa 200°C genannt. Bevorzugt
15 wird bei einer Temperatur von 65 bis 150°C gearbeitet. Besonders bevorzugt wird die erfindungsgemäße Umsetzung beim Siedepunkt einer der beiden Reaktionskomponenten durchgeführt.

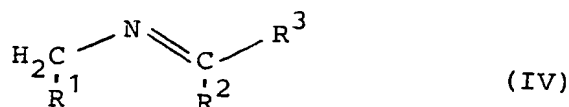
- Das erfindungsgemäße Verfahren kann bei Normaldruck,
20 schwach erhöhtem Druck, beispielsweise dem Eigendruck der Reaktionsmischung der gewählten Reaktionstemperatur oder Unterdruck ausgeführt werden. Bevorzugt wird das erfindungsgemäße Verfahren bei Normaldruck durchgeführt.

- Das erfindungsgemäße Verfahren kann mit oder ohne Lösungsmittel durchgeführt werden. Für den Fall einer
25 Durchführung in Gegenwart eines Lösungsmittels sei hierfür beispielsweise ein polares, aprotisches Lösungs-

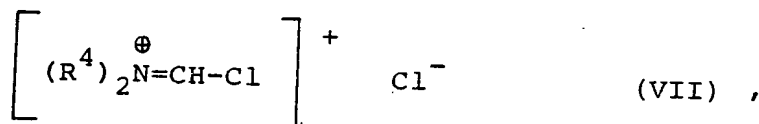
mittel, wie Tetrahydrofuran, Dioxan, Dibutylether, Acetonitril, Benzonitril, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, bevorzugt Dimethylformamid, genannt.
Bevorzugt wird das erfindungsgemäße Verfahren ohne Lösungsmittel durchgeführt.

Es kann vorteilhaft sein, das erfindungsgemäße Verfahren unter einer Inertgas-Atmosphäre durchzuführen. Hierfür seien genannt: Stickstoff, Argon, Kohlendioxid.

Ein weiteres Verfahren zur Herstellung der substituierten 4-Amino-2-aza-1,3-butadiene der Formel (I) ist dadurch gekennzeichnet, daß man Azomethine der Formel



in der R^1 bis R^3 die obengenannte Bedeutung haben,
mit einem Dialkylformamidchlorid der Formel



in der R^4 die obengenannte Bedeutung hat,
in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer organischen Base ohne azides Wasserstoffatom im Temperaturbereich von etwa -80 bis etwa $+50^\circ\text{C}$ umgesetzt und das Umsetzungsprodukt anschließend mit wäßrigem Alkali behandelt.

Verbindungen der Formel (VII) sind durch Umsetzung eines Dialkylformamids mit Säurechloriden, wie Thionylchlorid, Phosgen oder Oxalylchlorid herstellbar (Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Band XV/2, S. 359, Georg Thieme, Stuttgart 1974).

Als Verbindungen der Formel (VII) seien beispielsweise genannt: Dimethylformamidchlorid, Diethylformamidchlorid, Dipropylformamidchlorid, Dibutylformamidchlorid, bevorzugt Dimethylformamiddichlorid und Diethylformamid-
10 dichlorid.

Als inertes Lösungsmittel sei beispielsweise genannt: ein halogenierter Kohlenwasserstoff, wie Methylenchlorid, Ethylbromid, Ethylidenchlorid;
ein Ether, wie Diethylether, Dipropylether, Dibutylether;
15 ein Keton, wie Methylethylketon, Methylisopropylketon;
ein Nitril, wie Isovaleronitril, Propionitril; Schwefelkohlenstoff. Bevorzugtes Lösungsmittel ist Methylenchlorid.

Als organische Base seien beispielsweise tertiäre Amine wie Triethylamin, Tripropylamin, Tributylamin, Benzyl-
20 dimethylamin, Pyridin genannt.

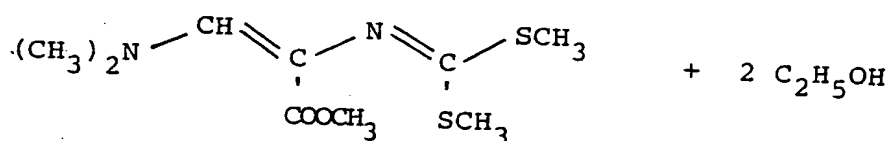
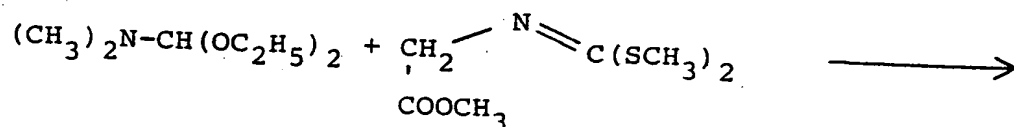
Das erfindungsgemäße Verfahren wird in einem Temperaturbereich von etwa -80 bis etwa $+50^{\circ}\text{C}$ durchgeführt. Bevorzugt wird in einem Temperaturbereich von etwa -75 bis etwa $+30^{\circ}\text{C}$ gearbeitet.

25 Für die Behandlung des Umsetzungsproduktes nach dem erfindungsgemäßen Verfahren mit wäßrigem Alkali sei beispielsweise die Behandlung mit einer wäßrigen Lösung von Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Lithiumcarbonat, Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat,
30 bevorzugt Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid genannt.

Le A 19 575

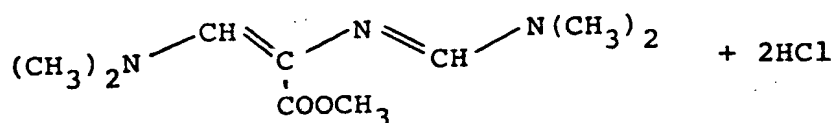
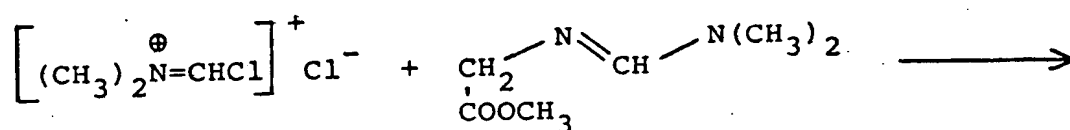
030049/0059

Die erfindungsgemäße Herstellung der substituierten 4-Amino-2-aza-1,3-butadiene sei anhand der Umsetzung von N-[Bis(methylthio)methylen]-glycinmethylester mit Dimethylformamiddiethylacetat durch die folgende Formelgleichung erläutert:



Zur Durchführung der angegebenen Reaktion werden die in der Formelgleichung genannten Ausgangsstoffe allein oder in Gegenwart eines geeigneten Lösungsmittels zum Sieden erhitzt. Nach der Umsetzung werden alle flüchtigen Bestandteile der Reaktionsmischung, gegebenenfalls durch Vakuum-Destillation, entfernt. Der zurückbleibende Rückstand kristallisiert im allgemeinen von selbst oder kann durch Anreiben mit geeigneten Lösungsmitteln, wie Hexan oder Essigsäureethylester, zur Kristallisation gebracht werden. Das Produkt kann sodann durch übliche Reinigungsmethoden, beispielsweise durch Umkristallisation, weiter gereinigt werden.

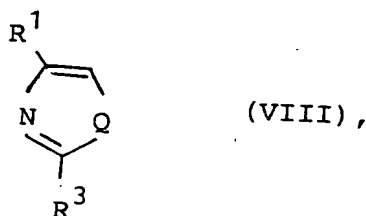
Wird bei der Herstellung anstelle von Dialkylformamiddialkylacetal das Dialkylformamidchlorid eingesetzt, so läßt sich die erfindungsgemäße Umsetzung durch die folgende Reaktionsgleichung beschreiben:



- Hierzu wird eine Suspension des Dialkylformamidchlorides in dem gewählten Lösungsmittel vorgelegt, wobei man vor-
- 5 teilhafterweise das Dialkylformamidchlorid unmittelbar vor Ausführung des erfindungsgemäßen Verfahrens in der genannten Suspension, beispielsweise durch Umsetzung von Dimethylformamid und Oxalylchlorid, herstellt. Diese Sus-
- 10 pension wird sodann unter Stickstoff gekühlt, beispielsweise auf eine Temperatur unter -50°C . Sodann wird eine Lösung des Azomethins der Formel (IV) in dem gewählten Lösungsmittel langsam zugegeben und unmittelbar danach ebenfalls eine Lösung des tertiären Amins in dem gewählten Lösungsmittel. Die erfindungsgemäße Umsetzung wird
- 15 sodann durch langsames Erwärmen auf Zimmertemperatur vervollständigt. Danach wird das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand mit einer wäßrigen Lösung von Alkalihydroxid oder Alkalicarbonat behandelt. Das hierbei entstehende Gemisch wird mehrmals mit einem mit Wasser nicht
- 20 mischbaren Lösungsmittel extrahiert und der Extrakt in üblicher Weise, beispielsweise durch Trocknen mit Natriumsulfat und anschließende Entfernung des Lösungsmittels, aufgearbeitet. Das so erhaltene Reaktionsprodukt kann dann durch bekannte Maßnahmen, beispielsweise durch Hochvakuum-Destillation oder durch Kristallisa-
- 25 tion, weiter gereinigt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind wertvolle Zwischenprodukte für die Herstellung von Heteroaromaten.

Die Erfindung betrifft daher weiterhin die Verwendung der substituierten 4-Amino-2-aza-1,3-butadiene der Formel (I) für die Herstellung von 5-Ring-Heterocyclen der Formel



in der
R¹

für COO-Alkyl oder Cyano steht,

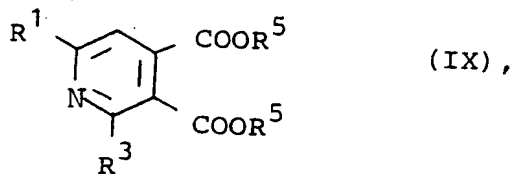
10 R³

Alkoxy, Aralkoxy, Aryloxy, Alkylthio, Aralkylthio, Arylthio, Diakylamino oder gegebenenfalls substituiertes Aryl bedeutet und

Q

für Sauerstoff, Schwefel oder substituierten Stickstoff steht,

15 oder für die Herstellung von 6-Ring-Heterocyclen, wie die Pyridin-Derivate der Formel (IX)

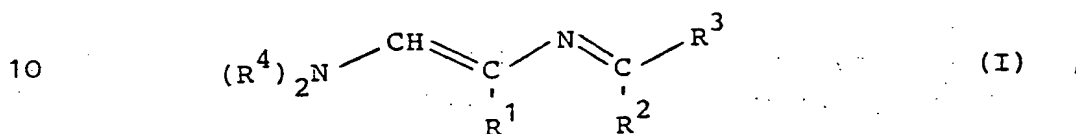


in der
 R¹ für COO-Alkyl oder Cyano steht,

R³ Alkoxy, Aralkoxy, Aryloxy, Alkylthio, Aralkyl-
 thio, Arylthio, Dialkylamino oder gegebenenfalls
 5 substituiertes Aryl bedeutet und

R⁵ Alkyl bedeutet.

Die erfindungsgemäße Verwendung ist dadurch gekenn-
 zeichnet, daß man substituierte 4-Amino-2-aza-1,3-
 butadiene der Formel



in der

R¹ für COO-Alkyl oder Cyano steht,

R² für Wasserstoff, Alkyl, Aralkyl, Aryl, Alkoxy, Aralk-
 oxy, Aryloxy, Alkylthio, Aralkylthio, Arylthio oder
 15 Dialkylamino steht,

R³ für Alkoxy, Aralkoxy, Aryloxy, Alkylthio, Aralkyl-
 thio, Arylthio, Dialkylamino oder gegebenenfalls sub-
 stituiertes Aryl steht und

R⁴ Alkyl oder Aralkyl bedeutet,

20 mit Hydriden der Formel



in der

Q für Sauerstoff, Schwefel oder einfach substituier-
 ten Stickstoff steht,

Le A 19 575

030049/0059

in einem polaren, aprotischen Lösungsmittel bei erhöhter Temperatur und in Gegenwart von Säuren umgesetzt.

Als einfach substituierter Stickstoff sei beispielsweise ein durch eine Alkylgruppe, Aralkylgruppe oder Arylgruppe substituier-
5 substituiertes Stickstoffatom genannt. Für den Bedeutungsumfang der Alkyl-, Aralkyl- oder Aryl-Gruppe und deren Substituenten sei beispielsweise auf die weiter oben gegebene Offenbarung verwiesen.

Als Verbindungen der Formel (X) seien beispielsweise
10 genannt: Wasser, Schwefelwasserstoff, Methylamin, Ethylamin, Propylamin, Butylamin, Benzylamin, 2-Chlor-Benzylamin, 3-Chlor-benzylamin, 4-Chlor-benzylamin, 2-Methylbenzylamin, 3-Methyl-benzylamin, 4-Methyl-benzylamin, 4-Methoxy-benzylamin, 4-Nitro-benzylamin, Anilin, 2-
15 Chlor-anilin, 3-Chlor-anilin, 4-Chlor-anilin, 2-Toluidin, 3-Toluidin, 4-Toluidin, 4-Methoxyanilin, 4-Nitroanilin.

Das Mengenverhältnis der Stoffe der Formel (I) und (X) kann in weiten Grenzen schwanken. Beispielsweise sei ein
20 Verhältnis von 0,8 bis 10, bevorzugt 1 bis 3 Mol eines Stoffes der Formel (X) je Mol eines Stoffes der Formel (I) genannt. Jedoch ist auch ein noch größerer Überschuß des Stoffes (X) für die Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens unkritisch.

Als polares, aprotisches Lösungsmittel sei beispielsweise
25 eines der oben offenbarten Lösungsmittel genannt. Bevorzugt für die Umsetzung von Stoffen der Formel (I) und (X) ist der Einsatz von Dioxan, Tetrahydrofuran, Dimethylformamid oder Acetonitril, sowie ein Gemisch dieser Lösungsmittel.
30

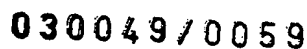
Le A 19 575

030049/0059

Als erhöhte Temperatur für die Umsetzung von Stoffen der Formel (I) und (X) sei beispielsweise eine Temperatur von 50 bis 180°C, bevorzugt 65 bis 160°C, genannt. Die Umsetzung von Stoffen der Formel (I) und (X) wird in Gegenwart von Säuren durchgeführt. Als solche seien anorganische und organische Säuren genannt. Beispiele für anorganische Säuren sind: Chlorwasserstoff, Bromwasserstoff, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Tetrafluoroborwasserstoff; Beispiele für organische Säuren sind: Tri-
10 chloressigsäure, Methansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Toluolsulfonsäure. Bevorzugt ist die Verwendung von Chlorwasserstoff. Verbindungen der Formel (X), bei denen Q ein substituiertes Stickstoffatom bedeutet, können mit Vorteil in Form ihrer Säureadditionssalze
15 eingesetzt werden.

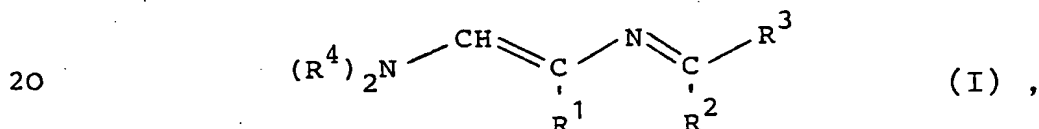
Die Menge der zugesetzten Säure kann in weiten Grenzen schwanken und ist für den Erfolg der Umsetzung nicht kritisch. Beispielsweise sei eine Menge von 2-50 Gew.-%, bezogen auf die Menge des Ausgangsstoffes (I), genannt.
20 Weiterhin sei beispielsweise bei Verwendung von Chlorwasserstoff das Sättigen der Lösung des Stoffes (I) in dem polaren, aprotischen Lösungsmittel mit Chlorwasserstoff genannt.

Die erfindungsgemäße Umsetzung von Stoffen der Formeln (I) und (X) sei beispielsweise an der Umsetzung von 4-Dimethylamino-1,1-bis-(methylthio)-2-aza-1,3-butadien-3-carbonsäuremethylester mit Schwefelwasserstoff zu 2-Methylthio-thiazol-4-carbonsäuremethylester durch die folgende Formelgleichung erläutert:



- Als Beispiele für Verbindungen der Formel (VIII) seien genannt: 2-Methylthio-oxazol-4-carbonsäuremethylester, 2-Methylthio-oxazol-4-carbonitril, 2-Methylthio-oxazol-4-carbonsäurepropylester, 2-Methylthio-thiazol-4-carbonsäuremethylester, 2-Butylthio-thiazol-4-carbonsäuremethylester, 2-Methylthio-1-phenyl-imidazol-4-carbonsäuremethylester, 1-Benzyl-2-methylthio-imidazol-4-carbonsäuremethylester, 2-Propyloxy-oxazol-4-carbonsäureethylester, 2-Diethylamino-oxazol-4-carbonitril, 2-(p-Chlorphenylthio)-oxazol-4-carbonsäuremethylester, 2-Phenoxy-thiazol-4-carbonsäureethylester, 2-(p-Methoxybenzylthio)-thiazol-4-carbonsäuremethylester, 2-Dimethylamino-1-(p-nitrophenyl)-imidazol-4-carbonsäurebutylester, 2-Phenylthio-1-(o-tolyl)-imidazol-4-carbonitril, 2-Diethylamino-1-(m-methylbenzyl)-imidazol-4-carbonsäuremethylester, 1-(p-Methoxybenzyl)-2-(p-methoxy-phenoxy)-imidazol-4-carbonsäuremethylester.

Die erfindungsgemäße Verwendung der Stoffe der Formel (I) ist weiterhin dadurch gekennzeichnet, daß man substituierte 4-Amino-2-aza-1,3-butadiene der Formel



in der

R¹ für COO-Alkyl oder Cyano steht,

R² für Wasserstoff, Alkyl, Aralkyl, Aryl, Alkoxy, Aralkoxy, Aryloxy, Alkylthio, Aralkylthio, Arylthio oder Dialkylamino steht,

R³ für Alkoxy, Aralkoxy, Aryloxy, Alkylthio, Aralkylthio, Arylthio, Dialkylamino oder gegebenenfalls

substituiertes Aryl steht und
 R^4 für Alkyl oder Aralkyl steht,
 mit einem Acetylendicarbonsäureester der Formel



5 in der
 R^5 Alkyl bedeutet,
 in einem polaren, aprotischen Lösungsmittel bei erhöh-
 ter Temperatur umgesetzt.

10 Als Verbindungen der Formel (XI) seien beispielsweise
 genannt: Acetylendicarbonsäuredimethylester, Acetylen-
 dicarbonsäureethylester, Acetylendicarbonsäurepropyl-
 ester, Acetylendicarbonsäurebutylester.

15 Als polare, aprotische Lösungsmittel für die Umsetzung
 von Stoffen der Formel (I) und (XI) seien beispiels-
 weise die genannt, die weiter oben offenbart sind. Als
 Lösungsmittel bevorzugt sind Dimethylformamid, Dimethyl-
 acetamid, Dioxan, Benzonitril und Acetonitril. Besonders
 bevorzugt als Lösungsmittel ist Acetonitril.

20 Als erhöhte Temperatur für die Umsetzung von Stoffen
 der Formeln (I) und (XI) sei beispielsweise eine Tem-
 peratur zwischen 50 und 160°C, bevorzugt zwischen 80
 und 130°C genannt. Besonders bevorzugt wird bei der
 25 Siedetemperatur des eingesetzten Lösungsmittels gear-
 beitet.

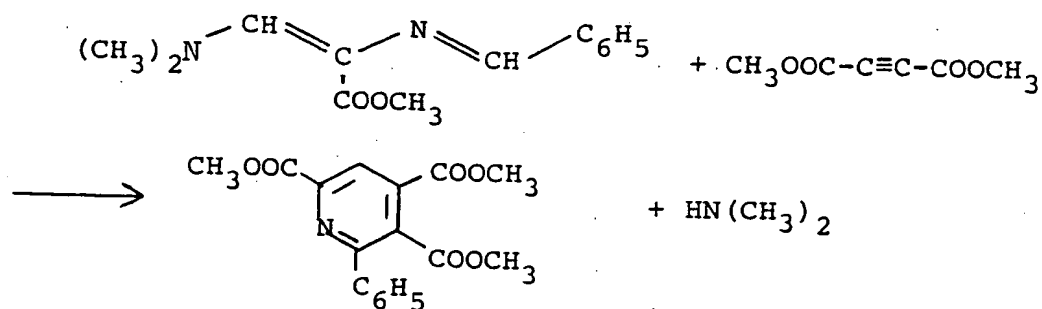
Im erfindungsgemäßen Verfahren der Umsetzung von Stoffen
 der Formeln (I) und (XI) können 6-Ring-Heterocyclen,

beispielsweise substituierte Pyridine der Formel (IX), erhalten werden.

Beispiele für Verbindungen der Formel (IX): 6-Phenyl-pyridin-2,4,5-tricarbonsäuretrimethylester, 6-(p-Chlorphenyl)-pyridin-2,4,5-tricarbonsäuretrimethylester, 6-(p-Tolyl)-pyridin-2,4,5-tricarbonsäuretrimethylester, 6-(o-Chlorphenyl)-pyridin-2,4,5-tricarbonsäuretripropylester, 6-Cyano-2-(p-methoxyphenyl)-pyridin-3,4-dicarbonsäurediethylester, 6-Methoxy-pyridin-2,4,5-tricarbonsäuretrimethylester, 6-Phenyloxy-pyridin-2,4,5-tricarbonsäuretributylester, 6-Dibutylamino-pyridin-2,4,5-tricarbonsäuretrimethylester, 6-Cyano-2-(p-nitrophenyl)-pyridin-3,4-dicarbonsäuredimethylester.

Der Acetylendicarbonsäureester der Formel (XI) wird im Überschuß, bezogen auf das Ausgangsprodukt der Formel (I), eingesetzt. Hierfür sei eine Menge von 1,5 bis 4 Mol, bevorzugt 2 bis 3 Mol, Acetylendicarbonsäureester (XI) pro Mol Ausgangsverbindung (I) genannt. Größere Überschüsse des Acetylendicarbonsäureesters beeinträchtigen das erfindungsgemäße Verfahren nicht, sind jedoch aus wirtschaftlichen Gründen unzweckmäßig.

Das erfindungsgemäße Verfahren der Umsetzung von Verbindungen der Formeln (I) und (XI) sei am Beispiel der Umsetzung von 4-Dimethylamino-1-phenyl-2-aza-1,3-butadien-3-carbonsäuremethylester mit Acetylendicarbonsäuredimethylester zu 6-Phenyl-pyridin-2,4,5-tricarbonsäuretrimethylester durch die folgende Formelgleichung erläutert:



Im allgemeinen wird das erfindungsgemäße Verfahren zur Umsetzung von Stoffen der Formel (I) und (XI) so ausgeführt, daß man die Ausgangsstoffe und das Lösungsmittel vorlegt und sodann auf die Reaktionstemperatur bringt. Es hat sich als günstig erwiesen, das Erhitzen unter einer Schutzgasatmosphäre, beispielsweise Stickstoff, durchzuführen. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch durch Vakuum-Destillation vom Lösungsmittel befreit. Der Destillationsrückstand wird sodann in einem für die Chromatographie geeigneten Lösungsmittel, beispielsweise in Methylenchlorid oder Ethylenchlorid, aufgenommen und an Kieselgel chromatographiert. Als Laufmittel können hierbei beispielsweise Benzol, Toluol oder Chloroform benutzt werden. Es wird gegebenenfalls ein Vorlauf von der Chromatographiersäule aufgefangen, der nicht umgesetzte Ausgangsprodukte enthalten kann. Die Hauptfraktion wird sodann durch Destillation vom Lösungsmittel befreit und aus einem geeigneten Lösungsmittel-Gemisch, beispielsweise Petrolether/Benzol oder Ether/Petrolether umkristallisiert.

Verbindungen der Formel(VIII) bei denen Q für Schwefel steht,
können bei der Erzeugung von farbphotographischen Bildern
Verwendung finden (DE-OS 21 48 667), sie sind ferner
wertvolle Chemotherapeutika mit diuretischen Eigen-

schaften (US-PS 2 994 701). Sie sind weiterhin als Vulkanisationsbeschleuniger einsetzbar (J.Org.Chem. 25, 1336 (1960)). Stoffe der Formel (VIII), in den Q für Stickstoff steht, sind als Cytostatika zur Tumorbekämpfung
5 einsetzbar (Hoppe-Seyler's Z. f. physiol. Ch. 346, 208 (1966)). Verbindungen der Formel (IX) haben pharmazeutische Wirksamkeit und sind weiterhin Zwischenprodukte für die Herstellung von Pharmaka und Farbstoffen.

Beispiele

Beispiel 1

1,77 g (10 mmol) N-(Phenylmethylen)-glycinmethylester und
1,47 g (10 mmol) Dimethylformamiddiethylacetal werden un-
5 ter Stickstoff 2 Stunden unter Rückfluß zum Sieden erhitzt.
Nach Entfernen der flüchtigen Bestandteile im Vakuum wird
der ölige Rückstand durch Anreiben mit Petrolether zur
Kristallisation gebracht. Ausbeute an 4-Dimethylamino-1-
phenyl-2-aza-1,3-butadien-3-carbonsäuremethylester:
10 1,92 g (8,3 mmol), das entspricht 83 % der theoretischen
Ausbeute. Fp. 99 bis 100°C.

Beispiel 2

4,24 g (20 mmol) N-(p-Chlorphenylmethylen)-glycinmethy-
ester und 2,94 g (20 mmol) Dimethylformamiddiethylace-
15 tal werden unter Stickstoff 3 Stunden unter Rückfluß zum
Sieden erhitzt. Nach Abziehen der flüchtigen Bestandteile
im Vakuum wird der Rückstand mit Essigsäureethylester
aufgerührt und mit Ligroin versetzt, wobei Kristallisa-
tion eintritt. Ausbeute an 4-Dimethylamino-1-(p-chlor-
20 phenyl)-2-aza-1,3-butadien-3-carbonsäuremethylester:
3,71 g (13,9 mmol), das entspricht 70 % der theoretischen
Ausbeute. Fp. 112 bis 114°C.

Beispiel 3

3,82 g (20 mmol) N-(p-Tolyl-methylen)-glycinmethylester
25 und 2,94 g (20 mmol) Dimethylformamiddiethylacetal werden

unter Stickstoff 3 Stunden unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach Abziehen der flüchtigen Bestandteile im Vakuum wird der ölige Rückstand mit einem Gemisch von Petrol-
ether und Essigsäureethylester zur Kristallisation ge-
bracht. Ausbeute an 4-Dimethylamino-1-(p-tolyl)-2-aza-
1,3-butadien-3-carbonsäuremethylester: 4,03 g (16,4 mmol),
das entspricht 82 % der theoretischen Ausbeute. Fp. 86 - 88°C.

Beispiel 4

2,20 g (10 mmol) N-(p-Dimethylaminophenyl-methylen)-gly-
cinnmethylester und 1,47 g (10 mmol) Dimethylformamiddi-
ethylacetal werden mit 3 ml Dimethylformamid unter Stick-
stoff 90 Minuten unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Beim
Abkühlen tritt Kristallisation ein. Das kristalline Pro-
dukt wird abgesaugt und mit Ether gewaschen. Die Mutter-
lauge wird im Hochvakuum eingeengt und der Rückstand eben-
so behandelt. Ausbeute an 4-Dimethylamino-1-(p-dimethyl-
aminophenyl)-2-aza-1,3-butadien-3-carbonsäuremethylester:
1,60 g (5,8 mmol), das entspricht 58 % der theoretischen
Ausbeute. Fp. 138 - 139°C.

20 Beispiel 5

1,44 g (10 mmol) N-(Phenylmethylen)-glycinnitril und 1,47
g (10 mmol) Dimethylformamiddiethylacetal werden unter
Stickstoff eine Stunde unter Rückfluß zum Sieden erhitzt.
Nach Abdestillieren der flüchtigen Bestandteile im Vakuum
bildet sich ein Kristallbrei, der mit einem Gemisch aus
Essigsäureethylester und Hexan über Nacht gerührt wird.
Das kristalline Produkt wird abgesaugt und mit Hexan
nachgewaschen. Aus der Mutterlauge wird beim Abkühlen

weiteres Produkt erhalten. Ausbeute an 4-Dimethylamino-1-phenyl-2-aza-1,3-butadien-3-carbonitril: 0,69 g (3,5 mmol), das entspricht 35 % der theoretischen Ausbeute. Fp. 120 - 121°C.

5 Beispiel 6

7,72 g (40 mmol) N-[Bis(methylthio)methylen]-glycinmethylester und 5,88 g (40 mmol) Dimethylformamiddiethylacetal werden mit 15 ml Dimethylformamid unter Stickstoff 4 Stunden unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach Entfernen der flüchtigen Bestandteile im Hochvakuum bei einer Heizbadtemperatur bis 90°C kristallisiert das Produkt. Ausbeute an 4-Dimethylamino-1,1-bis-(methylthio)-2-aza-1,3-butadien-3-carbonsäuremethylester: 8,60 g (34,7 mmol), das entspricht 87 % der theoretischen Ausbeute. Fp. 75°C.

15 Beispiel 7

Eine Suspension von Dimethylformamidchlorid, erhalten aus 0,55 g (7,5 mmol) Dimethylformamid und 0,95 g (7,5 mmol) Oxalylchlorid bei 0°C, in 15 ml Methylenchlorid unter Stickstoff wird auf -75°C gekühlt. Langsam werden 1,08 g (7,5 mmol) N-(Dimethylamino-methylen)-glycinmethylester in 20 ml Methylenchlorid zugetropft, unmittelbar danach 1,52 g (15 mmol) Triethylamin in ca. 5 ml Methylenchlorid zugetropft. Dann läßt man das Reaktionsgemisch langsam auf Raumtemperatur kommen. Nach Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand bei 0°C mit einer kaltgesättigten Lösung von Kaliumhydroxid aufgenommen. Es wird 4 mal mit je 50 ml Ether extrahiert. Die Ether-

Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abziehen des Ethers erhält man ein Öl, das durch Destillation im Hochvakuum gereinigt wird. Ausbeute an 1,4-Bis-(dimethylamino)-2-aza-1,3-butadien-3-carbonsäuremethylester: 0,70 g (3,5 mmol), das entspricht 47 % der theoretischen Ausbeute. Kp. $140^{\circ}\text{C}/10^{-2}$ mbar.

Beispiel 8

0,93 g (4 mmol) 4-Dimethylamino-1-phenyl-2-aza-1,3-butadien-3-carbonsäuremethylester und 1,14 g (8 mmol) Acetylendicarbonsäuredimethylester werden in 20 ml Acetonitril unter Stickstoff 7 Stunden unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach der Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand in wenig Ethylenchlorid aufgenommen und an Kieselgel unter Verwendung von Benzol als Laufmittel chromatographiert. Nach der Entfernung des Lösungsmittels fällt ein hochviskoses Öl an, das langsam kristallisiert. Ausbeute an 6-Phenyl-pyridin-2,4,5-tricarbonsäuretrimethylester: 0,54 g (1,6 mmol), das entspricht 41 % der theoretischen Ausbeute. Fp. $127 - 128^{\circ}\text{C}$.

Beispiel 9

1,33 g (5 mmol) 4-Dimethylamino-1-(p-chlorphenyl)-2-aza-1,3-butadien-3-carbonsäuremethylester und 1,42 g (10 mmol) Acetylendicarbonsäuredimethylester werden in 20 ml Acetonitril unter Stickstoff 9 Stunden unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum wird der ölige Rückstand in wenig Methylenchlorid aufgenommen und an Kieselgel unter Benutzung von Chloroform

als Laufmittel chromatographiert. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels erhält man ein zähes Öl das in Ether aufgenommen wird und nach Zugabe von Petrolether unter Kühlung kristallisiert. Ausbeute an 6-(p-Chlorphenyl)-pyridin-2,4,5-tricarbonsäuretrimethylester: 0,69 g (1,9 mmol), nach Umkristallisation aus Ether/Petrolether; das entspricht 38 % der theoretischen Ausbeute. Fp. 96 - 98°C.

Beispiel 10

0,49 g (2 mmol) 4-Dimethylamino-1-(p-tolyl)-2-aza-1,3-butadien-3-carbonsäuremethylester und 0,57 g (4 mmol) Acetylendicarbonsäuredimethylester werden in 10 ml Acetonitril unter Stickstoff 14 Stunden unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand in wenig Methylenchlorid aufgenommen und an Kieselgel chromatographiert. Nach einer ersten Fraktion (Laufmittel Toluol) die wenig Acetylendicarbonsäuredimethylester enthält, erhält man eine zweite Fraktion (Laufmittel Toluol/Chloroform) als hellgelbes Öl, das allmählich kristallisiert. Ausbeute an 6-(p-Tolyl)-pyridin-2,4-5-tricarbonsäuretrimethylester: 0,10 g (0,3 mmol), das entspricht 15 % der theoretischen Ausbeute. Fp. 88 - 90°C.

Beispiel 11

1,24 g (5 mmol) 4-Dimethylamino-1,1-bis-(methylthio)-2-aza-1,3-butadien-3-carbonsäuremethylester werden in 15 ml Tetrahydrofuran und 1 ml 2 n Salzsäure 5 Stunden

unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach Abziehen des Tetrahydrofurans im Vakuum wird der Rückstand mit Chloroform extrahiert und die Chloroform-Phase mit Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abziehen des Chloroforms fällt
5 das Produkt kristallin an. Ausbeute an 2-Methylthio-oxazol-4-carbonsäuremethylester: 0,75 g (4,3 mmol), das entspricht 86 % der theoretischen Ausbeute. Fp. 90 bis 91°C.

8°C.

Beispiel 12

In eine Lösung von 1,24 g (5 mmol) 4-Dimethylamino-1,1-bis-(methylthio)-2-aza-1,3-butadien-3-carbonsäuremethylester in 15 ml Tetrahydrofuran wird während ca. 2 Minuten kräftig Chlorwasserstoff eingeleitet. Dann wird 45 Minuten unter Rückfluß zum Sieden erhitzt, wobei Schwefelwasserstoff eingeleitet wird. Nach dem Abziehen des
15 Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand mit Wasser versetzt und 3 mal mit Ether extrahiert. Die Ether-Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abziehen des Ethers fällt das Produkt kristallin an. Ausbeute an 2-Methylthio-thiazol-4-carbonsäuremethylester: 0,80
20 g (4,2 mmol), das entspricht 85 % der theoretischen Ausbeute. Fp. 88 - 89°C.

Beispiel 13

0,50 g (2 mmol) 4-Dimethylamino-1,1-bis-(methylthio)-2-aza-1,3-butadien-3-carbonsäuremethylester und 0,29 g
25 (2,2 mmol) Anilinium-Hydrochlorid werden unter Stick-

stoff in einem Gemisch aus je 5 ml Dioxan und Dimethylformamid eine Stunde unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach dem Abziehen der Lösungsmittel im Vakuum fällt ein dunkles Öl an, das mit Wasser und Chloroform versetzt wird. Die Chloroformphase wird abgetrennt und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels bleibt ein ölig-verunreinigter kristalliner Rückstand zurück, der auf Ton abgepreßt wird. Ausbeute an 2-Methylthio-1-phenyl-imidazol-4-carbonsäuremethylester: 0,11 g (0,44 mmol), das entspricht 22 % der theoretischen Ausbeute. Fp. 128 - 129°C.

Beispiel 14

In eine Lösung von 0,38 g (3,5 mmol) Benzylamin in 10 ml Ether wird 3 Minuten lang Chlorwasserstoff eingeleitet. Der Ether wird abgezogen, und zum Hydrochlorid werden 15 ml Dimethylformamid und 0,74 g (3 mmol) 4-Dimethylamino-1,1-bis-(methylthio)-2-aza-1,3-butadien-3-carbonsäuremethylester gegeben. Unter Stickstoff wird 20 Minuten auf 100°C erhitzt, dann noch ca. 1 Stunde zum Sieden. Nach dem Abkühlen wird mit etwa dem gleichen Volumen Wasser versetzt. Es wird 2 mal mit Methylenchlorid extrahiert, und die Methylenchlorid-Phase wird 2 mal mit Wasser extrahiert. Die Methylenchlorid-Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet und im Hochvakuum weiter eingeengt. Der ölige Rückstand wird im Hochvakuum destilliert. Bei 220 bis 250°C geht ein hochviskoses Öl über, das nach kurzer Zeit durchkristallisiert. Aus-

beute an 1-Benzyl-2-methylthio-imidazol-4-carbonsäuremethylester: 0,30 g (1,1 mmol), das entspricht 38 % der theoretischen Ausbeute. Fp. 75 - 76°C (nach Umkristallisation aus Cyclohexan/Hexan).

5 Beispiel 15

1,80 g (11,4 mmol) N-Dimethylaminomethylen-glycinethylester und 6,70 g (45,6 mmol) Dimethylformamid-diethylacetal wurden unter Stickstoff 7 Stunden unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach Abziehen der flüchtigen Bestandteile
10 im Vakuum wurde das zurückbleibende Öl im Hochvakuum destilliert. Man erhielt als 1. Fraktion bei 60 bis 70°C Ausgangsprodukt, als 2. Fraktion bei 140°C, das 1,4-Bis-(dimethylamino)-2-aza-1,3-butadien-3-carbonsäuremethylester als ein hellgelbes Öl, 0,96 g (4,5 mmol) = 40 %
15 der theoretischen Ausbeute. Kp. 140°C/10⁻² mbar.